Münster.1933.№18

Phil. Diss.

Die Spaltung der α-Ketosäuren mit Hilfe organischer Katalysatoren.

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster in Westfalen.

Vorgelegt von

Robert Jüttemann

aus Gladbeck i. Westf.

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Juli 1932.
Dekan: Herr Prof. Dr. Wackernagel
Referent: Herr Priv.-Doz. Dr. W. Langenbeck
Korreferent: Herr Geheimrat Prof. Dr. R. Schenck.

1933

Druck: H. Pöppinghaus o. H.-G., Bochum-Langendreer.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem Onkel, Herrn Eduard Clemens, Essen,
in dankbarer Verehrung gewidmet.

Einleitung.

Im Rahmen der Untersuchungen von W. Langenbeck über organische Katalysatoren schließt sich die vorliegende Arbeit an die IV. Mitteilung [1]) an, in der über eine katalytische Spaltung der α-Ketosäuren berichtet wird, bei der diese in Aldehyde und Kohlendioxyd zerlegt werden.

Die Reaktion beruht darauf, daß die Kondensationsprodukte der α-Ketosäuren mit primären Aminen — substituierte Iminosäuren — leicht Kohlendioxyd abspalten; die dadurch entstandenen Aldehyd-imine setzen sich dann wieder mit überschüssiger α-Ketosäure zu Aldehyden und substituierten Iminosäuren um.

Es ergab sich jedoch, daß diese Katalyse unvollkommen war. Das Reaktionsprodukt, der Aldehyd, bewirkte eine Hemmung und in einer unbekannten Nebenreaktion wurden die Katalysatoren verbraucht. Ein Nebenprodukt der Katalyse erwies sich als stickstoffhaltig, mußte also ein Verschwinden des Katalysators verursachen. Aus diesem Grunde durfte man hoffen, durch die Konstitutionsaufklärung dieses Stoffes einen Einblick in die unerwünschte Nebenreaktion zu bekommen. Darin bestand meine Aufgabe. Der Körper leistete anfänglich allen Versuchen, ihn mit den üblichen physikalischen Hilfsmitteln und chemischen Abbaumethoden zu erfassen, hartnäckig Widerstand. Seine glatte Synthese lieferte jedoch schließlich den Beweis für seine Konstitution, deren Kenntnis dazu beitragen dürfte, die Nebenreaktion der Katalyse vermeiden zu lernen.

Der zweite Teil der vorliegenden Arbeit befaßt sich mit der Aufgabe, durch systematische Abänderung der Konstitution die Eigenschaften der Katalysatoren zu verbessern. Es handelte sich hierbei um eine Aktivierung des Amino-oxindols durch Substitution.

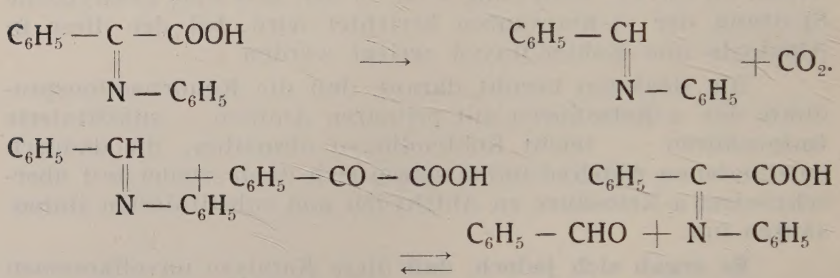
---

1) IV. Mitteilung: Zeitschr. f. anorg. Chemie, 188, 1 (1930).

I. Konstitutionsaufklärung des Nebenproduktes.

A.) Theoretischer Teil.

Zum Verständnis der hier in Frage kommenden Nebenreaktion ist die Kenntnis der zugehörigen Hauptreaktion Vorbedingung. Die bereits in der Einleitung angedeutete katalytische Spaltung der α-Ketosäuren nimmt, wenn von Phenylglyoxylsäure und Anilin ausgegangen wird, im wesentlichen folgenden Verlauf: [1])



Das heißt also: Zuerst zerfällt die aus α-Ketosäure und primärem Amin gebildete Iminosäure, in diesem Falle das Anil der Glyoxylsäure, in Kohlendioxyd und Aldehydimin (Benzalanilin). Bei Gegenwart eines Überschusses von Phenylglyoxylsäure setzt sich dann das entstandene Benzalanilin mit Phenylglyoxylsäure zu Benzaldehyd und Phenylglyoxylsäureanil um. Dieses zerfällt dann wieder in Kohlendioxyd und Benzalanilin usw. Der Überschuß von Phenylglyoxylsäure und die immer wieder neu bewirkte Bildung von Phenylglyoxylsäure-anil machen demnach die Spaltung zu einer katalytischen. Der Endeffekt ist also die Zerlegung einer α-Ketosäure in Aldehyd und Kohlendioxyd:

$$R—CO—COOH \longrightarrow R—CHO + CO_2.$$

Es zeigte sich jedoch bald, daß die Zersetzung der Phenylglyoxylsäure nicht bis zum vollständigen Verbrauch der Säure weiterging. Die Spaltung des Phenylglyoxylsäure-anils verläuft nicht quantitativ; vielmehr entstehen harzige und kristalline Nebenprodukte, die die Ausbeute an Benzalanilin nicht über 78% hinauskommen ließen.

---

1) W. Langenbeck, l. c.

Schon L. Simon [1]) hatte beobachtet, daß beim Erhitzen von phenylglyoxylsaurem Anilin in geringer Menge ein kristallines Produkt entsteht, das sich durch seinen hohen Schmelzpunkt auszeichnet. Bei der katalytischen Spaltung von Phenylglyoxylsäure bildet sich dieser Stoff unter den gleichen Bedingungen. Das kristalline Nebenprodukt der Katalyse ist gleichfalls stickstoffhaltig und wirkt auf Phenylglyoxylsäure nicht ein. Beim Versuch, den Stoff mit Chromsäure abzubauen, zeigte sich dieser vollkommen beständig. In Eisessig gelöst und mit Chromsäure erwärmt, lieferte er lediglich ein kristallisiertes Chromat. Daraus folgt, daß es sich um eine recht beständige Base handelt.

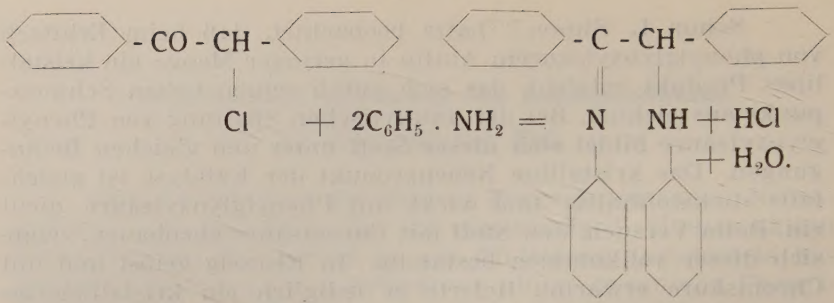
Das Nebenprodukt der Katalyse war in zu geringer Menge vorhanden, um auf Grund von Abbauversuchen u. dergl. die Ermittlung seiner Konstitution in Angriff nehmen zu können. Auf die Darstellung von neuem Material auf demselben Wege wurde aus begreiflichen Gründen verzichtet. Statt dessen konnte eine neue Synthese des Körpers zum Ziele führen.

Die Beobachtung Neubergs [2]), daß bei der Einwirkung der Carboxylase auf α-Ketosäuren neben den Aldehyden stets auch die entsprechenden Acyloine entstehen, konnte einen Anhaltspunkt für die beabsichtigte Synthese geben. Der Gedanke lag nahe, daß die katalytische Spaltung der α-Ketosäuren in ähnlicher Weise von einer Verknüpfung von Kohlenstoffatomen begleitet sei, wie die enzymatische; mit anderen Worten, daß wir in dem Nebenprodukt einen, wenn auch entfernten Abkömmling des Benzoins zu suchen hatten.

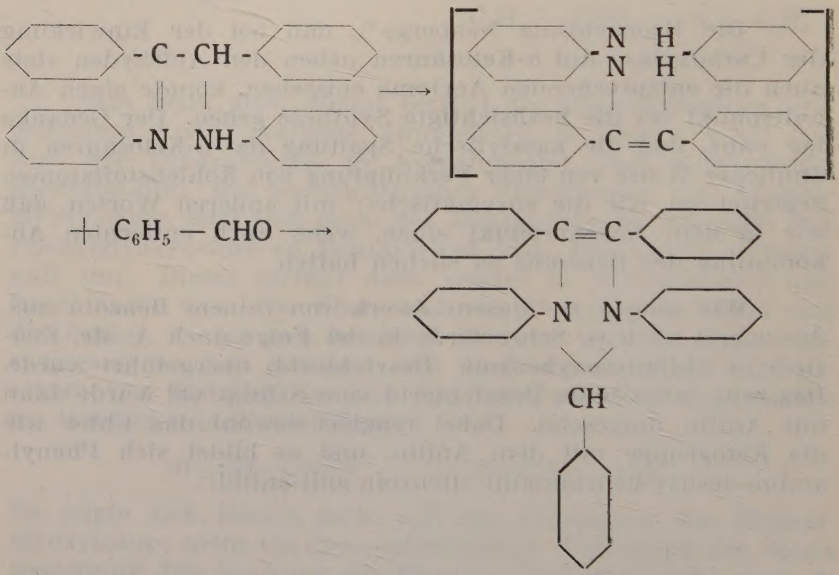
Wir gingen zu diesem Zweck von reinem Benzoin aus, das zuerst nach G. Schroeter [3]), in der Folge nach A. Mc. Kenzie [4]) in Chlordesoxybenzoin (Desylchlorid) übergeführt wurde. Das rein dargestellte Desylchlorid vom Schmp. 68° wurde dann mit Anilin umgesetzt. Dabei reagiert sowohl das Chlor wie die Ketogruppe mit dem Anilin, und es bildet sich Phenylamino-desoxy-benzoin-anil (Benzoin-anil-anilid):

---

1) A. ch. (7) 9, 515 (1896).
2) Biochem. Z. 143, 553, (L923).
3) G. Schroeter, B. 42, 2348 (1909).
4) A. Mc. Kenzie u. H. Wren, Soc. 97, 481 (1910).



Während der Reaktion, die bei einer Temperatur von 140—150° im Ölbade stattfand, kondensierte sich reichlich Wasserdampf im Innern des Kölbchens und nach einiger Zeit erstarrte die ganze Reaktionsmasse zu einem Brei von Anilinchlorhydrat. Nach Freimachung der Base wurde mit einem Überschuß von Benzaldehyd erhitzt. Wir schlossen, daß sich das Kondensationsprodukt aus Desylchlorid und Anilin mit Benzaldehyd zu einem Imidazolderivat umsetzen würde, eine Vermutung, die sich in der Folge auch als richtig erwies:



Es hatte sich ein Penta-phenyl-dihydro-imidazol gebildet. Dabei wird angenommen, daß sich intermediär ein Übergang der Atomgruppierung $-N=\overset{|}{C}-\overset{|}{C}H-NH$ in das System $>NH-\overset{|}{C}=\overset{|}{C}-NH-$ vollzieht, also an Stelle des Ketimids das Enamin

tritt. Diese Auffassung wäre in Übereinstimmung mit den Ansichten v. Auwers [1]) über die Konstitution der Schiffschen Basen. Nach v. Auwers geht das Ketimid dann in das Enamin über, „wenn sich neben der Gruppe C : N.R eine Methylen- oder Methenyl-Gruppe mit beweglichem Wasserstoff befindet". Obschon Phenyl den Wasserstoff benachbarter Gruppen nicht stark auflockert, konnte v. Auwers auch hier eine gewisse Enolisierungstendenz feststellen.

Das Imidazolderivat selbst entstand in nicht sehr guter Ausbeute; 10% der berechneten Menge wurden meist nicht überschritten. Besonders machte sich schon ein kleiner Überschuß von Anilin recht ungünstig bemerkbar. Ein Teil des Benzoin-anil-anilids verharzte während der Reaktion. Praktisch verfuhren wir deshalb so, daß ein etwaiger Überschuß von Anilin vor dem Zugeben von Benzaldehyd mit Wasserdampf abgeblasen wurde; oder aber die Base wurde nach dem Zersetzen des Anilinchlorhydrates mit verdünnter Soda-Lösung mit Aether extrahiert. Doch trug dies wenig zur Erhöhung der Ausbeute bei. Ein anderer Weg, der weiter unten beschrieben werden soll, ergab dagegen relativ günstige Ausbeuten.

Der Stoff bildete nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methanol, in dem er sich am besten löst, schwach gelblich getönte Nadeln, die in Aether vollkommen unlöslich sind. Die Analysenresultate standen in Übereinstimmung mit der Formel

$$C_{33}H_{26}N_2 \cdot 2H_2O.$$

Um den von uns eingeschlagenen Gang der Synthese durchsichtiger zu gestalten, gingen wir von reinem Benzoin-anil-anilid aus, das nach einer von R. Bernhard [2]) angegebenen Methode über das Dianilido-cyanhydrobenzoin dargestellt wurde. Erhitzten wir das auf diesem Wege hergestellte Benzoinanilanilid mit Benzaldehyd in einer Kohlendioxyd-Atmosphäre, so erhielten wir das Nebenprodukt in einer Ausbeute von 72%.

Schließlich wiederholten wir die bereits von L. Simon angegebene Reaktion, indem wir phenyl-glyoxylsaures Anilin mit Phenylglyoxylsäure erhitzten. Unter Kohlendyoxydentwicklung destillierte Benzalanilin über und neben einem tiefbraunen Harz verblieben im Kolben Kristallnadeln, die nach Waschen mit Aceton die leicht gelbliche Färbung des Pentaphenyl-dihydro-imidazols aufwiesen.

Wir hatten also den Körper einmal aus Desylchlorid, Anilin und Benzaldehyd in einem Reaktionsgange dargestellt,

1) v. Auwers, B. 65, 70 (1932).
2) R. Bernhard, Diss. Techn. Hochschule, München 1906.

sodann ausgehend von reinem Benzoin-anil-anilid, und schließlich, indem wir die Reaktion von L. Simon reproduzierten. Wir fanden, daß die synthetischen Stoffe untereinander und mit dem Nebenprodukt der Katalyse vollkommen identisch sind, gleichgültig, nach welcher der angeführten Methoden man sie gewinnt.

Die 2 Mol. Kristallwasser ließen sich auch bei 150° im Vakuum nicht entfernen. Daran scheiterte auch der Versuch, das Molekulargewicht auf kryoskopischem Wege zu bestimmen. Infolge des Kristallwassergehaltes fielen die Werte stets zu niedrig aus. Als Dihydro-Derivat des Imidazols besitzt der Körper noch eine Doppelbildung. Wir versuchten darum, ihn mit Platinoxyd in Eisessig katalytisch zu hydrieren. Bei Addition von einem Mol. Wasserstoff wurde die Verbindung zum größten Teil unverändert zurückerhalten. Erst im Laufe mehrerer Tage konnten etwa 16 Mol. Wasserstoff angelagert werden. Die Hydrierung verläuft also nicht sehr charakteristisch; sie beweist vielmehr, daß die Doppelbindung gegen katalytisch erregten Wasserstoff nicht aktiver ist als die Benzolkerne.

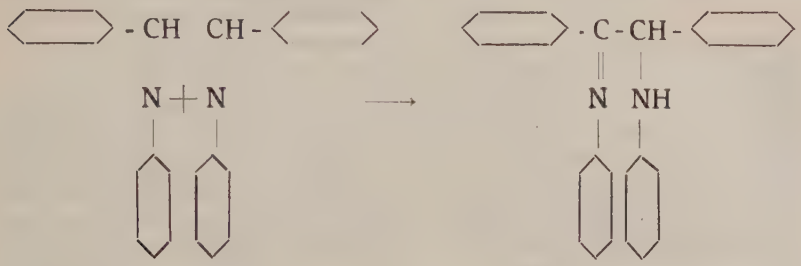
Eine Behandlung mit Ozon lieferte keine definierten Produkte.

Sehr charakteristisch für den Stoff ist seine Additionsfähigkeit für Brom und Jod. Bromdämpfe werden gierig gebunden unter Bildung gelber Nadeln. Der Jodkörper bildet schöne, braunrote Tafeln, die entstehen, wenn man zu einer Eisessiglösung des katalytischen Nebenproduktes rsp. des Imidazolderivates eine Lösung von Jod in Chloroform gibt. Die Mikrohalogenbestimmungen ergaben eine Addition von ungefähr 3 Atomen Halogen, so daß offenbar ein Perbromid und ein Perjodid vorliegt. Wird das Perjodid auf 240—280° erhitzt, so wird es farblos und gibt den größten Teil des Jods in elementarer Form ab. Das Bromprodukt läßt sich aus wässerigem Pyridin umkristallisieren; dabei werden hellgelbe, langgestreckte Tafeln erhalten.

Es wurde bereits erwähnt, daß sich das Imidazol-Derivat gegen Oxydationsmittel äußerst widerstandsfähig verhält. Weder von Permanganat noch Chromsäure wird es angegriffen. In Eisessig-Chromsäure bildet das synthetische Produkt ebenso wie das Nebenprodukt der Katalyse nur ein kristallines Chromat.

Auf Grund aller dieser Eigenschaften, vor allem aber auf Grund der glatten Synthese, kommt dem Körper die Konstitution eines Penta-phenyl-dihydro-imidazols zu. Streng bewiesen ist, daß sich das Nebenprodukt der Katalyse vom Benzoin-anil-anilid ableitet. Der Schluß ist darum berechtigt, daß

es auf demselben Wege auch bei der katalytischen Spaltung der Phenylglyoxylsäure gebildet wird. Offenbar treten hierbei zwei Moleküle Benzalanilin zu Benzoin-anil-anilid zusammen:



Da sich, wie ein Versuch ergab, aus Benzal-anilin allein mit Benzaldehyd das Penta-phenyl-dihydro-imidazol nicht bildet, muß mindestens das eine Molekül Benzal-anilin sich in statu nascendi befinden.

Bei der enzymatischen Spaltung der α-Ketosäuren vereinigt sich ein Mol. Aldehyd in statu nascendi mit einem Mol. fertig gebildetem Aldehyd. Die Acyloinbildung ist dabei abhängig von der Wirkung der Carboxylase. Ebenso entsteht das Pentaphenyldihydroimidazol nicht aus Benzaldehyd und Anilin allein, sondern nur bei Gegenwart von Phenylglyoxylsäure. Bei der Katalyse sind also zwei verschiedene Reaktionen kombiniert, ähnlich wie bei der entsprechenden enzymatischen Reaktion. Man darf daher bei den primären Aminen von Carboxylase-Modellen sprechen, deren Wirkungsweise sich vielleicht durch folgendes Schema (siehe folgende Seite) erklären läßt.

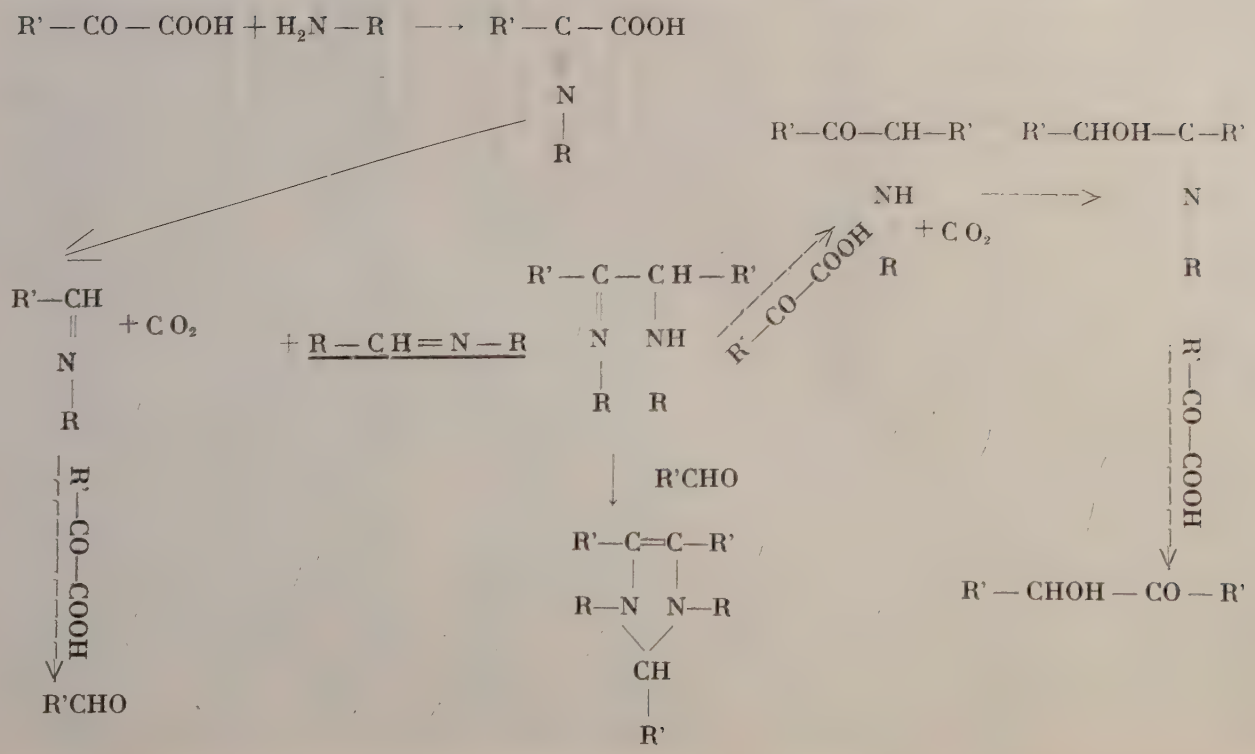
Ist $R = C_6H_5$, so bildet sich aus 2 Molekülen Benzalanilin (von dem wenigstens eins sich in statu nascendi befindet) Benzoin-anilanilid und bei Gegenwart von Aldehyd Pentahpenyldibydro-imidazol. Dies wäre also der Körper, der das Verschwinden des Katalysators verursacht.

Durch die gestrichelten Pfeile sollen die Reaktionen angedeutet werden, die vielleicht der enzymatischen Acyloinbildung zugrunde liegen.

In unserem Schema wird die Bildung der Acyloine über das einfache Anilid angenommen. Daß jene auch bei der katalytischen Dekarboxylierung tatsächlich auftreten, konnte W. Dirscherl [1]) zeigen, der Brenztraubensäure mittels Aminosäuren nach W. Langenbeck dekarboxylierte und unter den Reaktions-

1) W. Dirscherl, Habilitationsschrift, Heidelberg, 1931, S. 92.

R = Katalysalor — od. Enzymrest
R' = Rest der α — Ketosäure.



produkten einige Prozent Acetoin fand. Er konnte beweisen, daß die Art des Mediums, in dem sich die Reaktion abspielt, die Konzentration des Aldehyds sowie ferner „die Möglichkeit einer sekundären Veränderung des Aldehyds bezw. Acetoins" für die Entstehung des Acetoins wesentlich ist.

Allgemein läßt sich auf Grund der bisherigen Arbeiten auf diesem Gebiete sagen, daß in der Hauptsache die Konstitution des Katalysatorrestes entscheidend ist für die Acyloinausbeute bei der Dekarboxylierung der α-Ketosäuren. Diese Fragen gehen jedoch bereits über den Rahmen der vorliegenden Arbeit hinaus. Für uns kam es darauf an, die Konstitution des katalytischen Nebenproduktes zu ermitteln, um von ihr aus einen vorläufigen Einblick in den Reaktionsmechanismus zu erhalten.

B.) Experimenteller Teil.

Darstellung von Desylchlorid.

In der Hauptsache nach A. Mc. Kenzie [1]) aus Benzoin und Thionylchlorid. 3,2 g Benzoin und 3,5 g $SOCl_2$ wurden auf dem Wasserbade erwärmt. Nach 3—4 Stunden hatte sich eine dunkle, rötlich-braune Flüssigkeit gebildet, die über Natronkalk in ein Vakuum gebracht, halbfest wurde. Später änderten wir das Verfahren dahin ab, daß wir das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum abdestillierten. Der Stoff wurde drei bis viermal aus Alkohol umkristallisiert und zeigte dann den Schmelzpunkt von 66—68°. Da im Laufe der Arbeit eine große Menge dieser Verbindung benötigt wurde, kam jedesmal die 20—30fache Menge der obenangeführten Stoffe zur Anwendung.

Darstellung von Penta-phenyl-dihydro-imidazol aus Desylchlorid.

5 g Desylchlorid und 2 g frisch destilliertes Anilin wurden im Ölbad eine Stunde lang auf 140—150° erhitzt. Dabei schied sich eine reichliche Menge Anilinchlorhydrat ab. Der Kolbeninhalt wurde mit verdünnter Sodalösung und Aether solange geschüttelt, bis das Chlorhydrat vollständig in Lösung gegangen war. Nach dem Abdampfen des Aethers verblieb eine braune Flüssigkeit, die auch bei längerem Stehen in Eis nicht kristallisierte. Das von Aether befreite Produkt wurde mit 8 g frisch dest. Benzaldehyd eine Stunde im Ölbade auf 150—160° erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzte man mit viel Aether. Das Imidazolderivat fiel dann sofort fast farblos und kleinkristallin aus. Die Ausbeute betrug etwa 0,5 g. Die Reinigung des Stoffes geschah durch wiederholtes Umkristallisieren aus Eisessig. Die schwach gelbliche Färbung der Kristalle verschwindet dabei nicht. Die Kristalle sind leicht löslich in Methanol und Eisessig, schwerer in Alkohol, unlöslich in Aether, Petrolaether, Benzol und Chloroform. Der Schmelzpunkt wurde nach E. Havas [1a]) mit Weichlot als Badflüssigkeit bestimmt. Der Körper zersetzt sich erst zwischen 400 und 450°,

1) l. c.
1a) Ch. Z. 36, 1438 (1912).

wobei ein Teil sublimiert. Eine Reinigung durch Sublimation im Vakuum ließ sich nicht durchführen.

Die Kohlenstoff-Wasserstoff- und Stickstoffbestimmungen wurden mit reinstem Material nach Pregl ausgeführt [2]).

4,80; 5,45 mg Subst. (bei 150° i. V. getrocknet):
14,28; 16,27 mg CO_2.
10,02; 9,03 mg Subst.: 5,71; 5,22 mg H_2O.
3,18; 4,94 mg Subst.: 0,152 (17°, 766 mm),
0,250 (18°, 766 mm) ccm N_2.
$C_{33}H_{26}N_2 \cdot 2H_2O$ Ber. C 81,4 H 6,2 N 5,8
Gef. C 81,2; 81,4 H 6,4; 6,5 N 5,7; 6,0.

Darstellung von Benzoin-anil-anilid [3]).

10,7 g Benzaldehyd und 9,3 g Anilin wurden zusammengegeben und erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Emulsion in 20 ccm Alkohol gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 6,5 g Cyankali in 20 ccm Wasser warm in Portionen hinzugefügt, die Mischung kräftig geschüttelt. Die homogene Emulsion blieb über Nacht stehen. Es hatte sich ein orangefarbener Kristallbrei gebildet, der abgesaugt, mit heißem Wasser ausgewaschen und mit Alkohol ausgekocht wurde. Das Reaktionsprodukt, Dianilido-cyanhydrobenzoin, war rein weiß und in einer Ausbeute von 7 g erhalten worden. Schmp. 207—208° (angegeben 210°). 2 g des so dargestellten Cyanhydrobenzoins wurden in 6 g Phenol gelöst und 3 Minuten in einer Kohlendioxyd-Atmosphäre gekocht. Nach gelindem Abkühlen wurde — immer unter Kohlensäure-Schutz — mit dem dreifachen Volumen Methylalkohol versetzt, worauf das Benzoin-anil-anilid in grüngelben Kristallen ausfiel. Mit Methylalkohol nachgewaschen. F. P. 180°. Ausbeute 1 g.

3,78 mg Subst. geben 0,245 ccm N_2 (17°, 767 mm)
Ber. N 7,73 Gef. N 7,7.

Darstellung des Imidazol-Derivates aus Benzoin-anil-anilid.

0,85 g Benzoin-anil-anilid wurden mit 1 g Benzaldehyd 1 Stunde in einer Kohlendioxyd-Atmosphäre auf 150—160° erhitzt. Nach dem Zugeben von Aether fielen über Nacht 0,7 g fast farblose Nadeln aus. Die Ausbeute betrug 72% der Theorie.

---

2) Die C—H-Bestimmungen wurden von Herrn Dr. Langenbeck ausgeführt.
3) Nach R. Bernhard l. c.

Darstellung aus Phenyl-glyoxylsaurem Anilin.

Phenylglyoxylsäure selbst wurde einmal zur Darstellung von Imidazolderivat aus phenylglyoxylsaurem Anilin, sodann für Messungen, die später bei der Decarboxylierung der Säure angestellt wurden, nach S. F. Acree[1]) durch Oxydation der Mandelsäure mit $KMnO_4$ dargestellt. Durch Ausschütteln mit Schwefelkohlenstoff wurde die gebildete Benzoesäure entfernt[2]); zum Schluß im Hochvakuum destilliert. 2 g phenylglyoxylsaures Anilin und 0,1 g Phenylglyoxylsäure wurden in einem kleinen Claisenkolben im Luftbad rasch auf 250° erhitzt; gleichzeitig wurde evakuiert. Unter lebhafter Kohlendioxyd-Entwicklung ging Benzalanilin über. Nach ca. 5 Min. war die Reaktion beendet. Im Kolben verblieben neben einem tiefbraunen Harz Kristallnadeln. Der Kolbeninhalt wurde nun mit 10 ccm Aceton solange gekocht, bis alles Harz gelöst war; darauf abgesaugt und mit Aether nachgewaschen. Man erhielt so 0,05 g schwach gelbliche Kristalle. Sie wurden in heißem Alkohol gelöst, die Lösung auf ein kleines Volumen eingeengt, wodurch der Stoff rasch auskristallisierte.

Darstellung des Perjodids.

0,2 g Imidazol-Derivat wurden in 10 ccm Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 0,2 g Jod in 10 ccm Chloroform versetzt. Die Mischung blieb eine Stunde ruhig stehen. Nach dieser Zeit waren 0,3 g Perjodid in sehr charakteristischen, braunen viereckigen Tafeln ausgefallen. Wurde der Körper im Vakuum auf 250° erhitzt, so verlor er die Hauptmenge an Jod und wurde farblos. Nach der thermischen Zersetzung ergab die Carius-Bestimmung einen Mindergehalt von 8% Jod, wenn man von dem einfach jodierten Produkt $C_{33}H_{26}N_2J$ ausgeht. Dagegen ergab die Analyse vor der Zersetzung einen Gehalt von 43,2% Jod, (berechnet 45,8), was der Formel $C_{33}H_{26}N_2J_3$ entspräche.

9,70 mg Substanz gaben 7,75 mg AgJ.
8,59 „ „ „ 6,85 mg „ .

$C_{33}H_{26}N_2J_3$: Ber. J. 45,8 Gef. J. 43,19; 43,11.

Nach der thermischen Zersetzung:

10,66 mg Substanz gaben 2,95 mg AgJ: 15,3% Jod.
5,47 „ „ „ 1,84 „ „ : 14 % „ .

1) S. F. Acree, Am. Chem. Journ. 50, 391 (1913).
2) Nach C. Glücksmann, M. 11, 249 (1890).

Darstellung des Perbromids.

Das Imidazol-Derivat in Eisessig mit überschüssiger Eisessig-Bromlösung in der Kälte gefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt mit Eisessig gewaschen und einige Minuten mit Eisessig gekocht. Er bestand dann aus gelblichen, mikroskopischen Nadeln, die zu Büscheln vereinigt waren. Auch hier stand die Analyse in Übereinstimmung mit der Formel C_{33} H_{26} N_2 Br_3.

6,07 mg Substanz gaben 4,74 mg AgBr.
4,59 „ „ „ 0,170 ccm N_2 (21°, 760 mm).
C_{33} H_{26} N_2 Br_3: Ber. N 4,1; Br. 34,7.
Gef. N 4,3; Br. 33,2.

Darstellung des Chlorhydrats.

0,2 g des Endproduktes wurden in 10 ccm Eisessig in der Wärme gelöst und in die noch warme Lösung Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach ca. 5—6 Min. schied sich das Derivat in langen, farblosen Nadeln ab. Schmp. oberhalb 300°.

6,11 mg Substanz gaben 0,335 ccm N_2 (17,5°, 758 mm)
C_{33} H_{26} N_2 · CHl Ber. N 5,7; Gef. 6,37.

II.) Aktivierung der Katalysatoren.

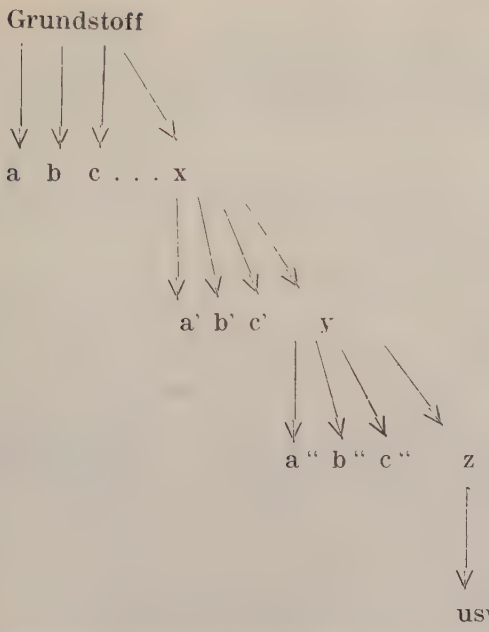
A.) Theoretischer Teil.

Der aktivste Katalysator für die Decarboxylierung von α-Ketosäuren, den W. Langenbeck erhalten hatte, war die Phenyl-amino-essigsäure. Es hatte sich folgende Reihenfolge in der Stärke der Katalysatoren ergeben: Methylamin → Glyzin → Phenyl-amino-essigsäure.

Die Aktivität der Phenyl-amino-essigsäure nahm mit der Verdünnung des Reaktionsgemisches nicht ab, sondern sogar etwas zu. Es ergab sich daraus, daß eine monomolekulare Reaktion, nämlich die Abspaltung von Kohlendioxyd aus der Iminosäure, die langsamste Teilreaktion ist. Wird also eine weitere Aktivierung erzielt, so ist diese Teilreaktion beschleunigt worden. In der vorliegenden Arbeit kam es nun darauf an, die oben angeführte Reihe zu erweitern, d. h. Stoffe zu finden, die bei relativ tiefer Reaktionstemperatur und möglichst geringer Katalysatormenge die Spaltung der α-Ketosäuren bewirkten. Dies wird erreicht nach einer Methode, welche von W. Langenbeck[1]) kurz als „systematische Aktivierung" bezeichnet wird. Sie beruht im wesentlichen auf einer schrittweisen Substitution. Man geht von einem „Grundstoff" aus, der nur schwache katalytische Wirkungen besitzt. Von diesem werden eine Reihe Derivate dargestellt, deren Aktivität gemessen wird. Beobachtet man eine Zunahme der Aktivität, so wird das aktivste Derivat weiter substituiert. Von den neuen Substitutionsprodukten wird wieder das aktivste Derivat weiter substituiert usw. Es ergibt sich dann folgendes allgemeine Schema:

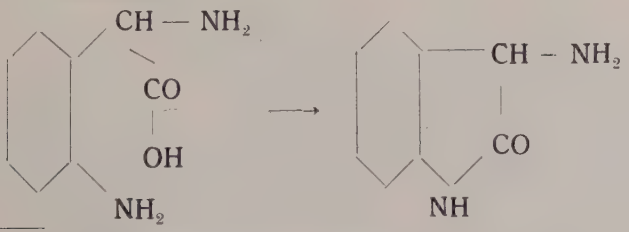
---

1) vgl. W. Langenbeck, V. Mitteilung, Ann. d. Ch. 485, S. 55 (1931); ebenso: Habilitationsschrift Münster i. W. 1928, S. 6.



Die Methode arbeitet also ganz empirisch. Bevor man keine strengen Beziehungen kennt zwischen Konstitution und Reaktionsgeschwindigkeit bei organischen Stoffen, wird man auf diese systematische Aktivierung angewiesen sein. Geht man in dem oben angedeuteten Sinne von der Phenyl-amino-essigsäure aus, so erwies sich die p-Methoxy-phenyl-amino-essigsäure etwas träger, während die m-Nitro-Verbindung etwas aktiver war als die Grundsubstanz [1]). Im Laufe dieser Arbeit wurden dann von mir eine Reihe weiterer Stoffe dargestellt; parallel mit deren Herstellung lief die Messung der Aktivität, die jeweils von Herrn Dr. Langenbeck und Herrn Dr. Hutschenreuter ausgeführt wurde.

Als erstes entschieden aktiveres Derivat ergab sich so die o-Amino-phenyl-essigsäure, die bekanntlich nur als inneres Anhydrid beständig ist:



1) W. Langenbeck und R. Hutschenreuter, l. c.

Wir erhielten dieses Amin, das seit seiner Auffindung durch A. v. Baeyer [2]) nicht weiter untersucht worden ist, durch katalytische Hydrierung von β-Isatin-oxim. Seine Wirkung wurde als Pikrat bei Gegenwart von phenylglyoxylsaurem Kalium gemessen.

Später wurden die Amine meist durch Reduktion der entsprechenden Oxime mit Zinnchlorür und Salzsäure erhalten und als Chlorhydrate gemessen.

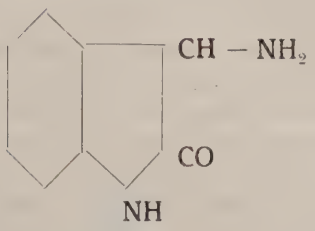
Als weiterer aktiver Katalysator wurde das in 5-Stellung bromierte Amino-oxindol dargestellt. Im Gegensatz zu diesem war das Dibromprodukt (5-, 7-Dibrom-amino-oxindol) wieder weniger aktiv. Auch das am Stickstoff methylierte Derivat war wieder weniger aktiv als der Grundstoff. Über eine Reihe von Substitutionsprodukten hinweg wurde dann schließlich ein aktiverer Körper gefunden in der Form des 6, 7-Benzo-amino-oxindols, das sich hierin grundlegend von dem entsprechenden β-Derivat unterscheidet. Letzteres zeichnet sich nämlich durch große Trägheit aus.

Die nähere Beschreibung dieser Stoffe sowie die Angabe der Meßresultate erfolgt im experimentellen Teil.

2) A. v. Baeyer und C. A. Knop, A. 140, 37 (1866).

B.) Experimenteller Teil.

β-Amino-oxindol



Das Ausgangsmaterial war Isatin, das zuvor gereinigt wurde. Zu dem Zwecke wurde es in Natronlauge gelöst, mit Tierkohle geschüttelt, filtriert und mit Säure wieder ausgefällt. Das so gereinigte Produkt wurde dann nach der Methode von Kohn und Ostersetzer [1]) in das Oxim übergeführt.

2 g Isatin (1 Mol.) mit 1,2 g (1¼ Mol.) feingepulv. Hydroxylaminchlorhydrat vermengt und 10%ige Kalilauge in kleinen Anteilen unter häufigem Umschütteln zugegeben. Dies geschah solange, bis die dunkelviolette Färbung des Isatinkaliums nicht mehr auftrat und die Lösung eine klare gelbe Farbe zeigte. Nach dem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure fiel das Isatinoxim aus. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol lag der Schmelzpunkt bei 191—192°. Das Oxim ließ sich jedoch am besten aus Wasser umkristallisieren.
Hydrierung des Isatinoxims.

0,5 g Oxim wurden in 15 ccm Methanol gelöst und mit 0,1 g Platinoxyd katalytisch hydriert. Nachdem sich in der Kälte keine merkbare Veränderung gezeigt hatte, wurde die Schüttelbirne leicht erwärmt, worauf die Hydrierung einsetzte. Im Verlauf eines Tages hatte der Körper rd. 200 ccm Wasserstoff, also 2 Mol. aufgenommen. Die Hydrierung wurde jetzt unterbrochen und die Lösung möglichst rasch in eine konz. Lösung von 2 g Pikrinsäure in Methylalkohol filtriert. Bei Gegenwart eines Überschusses von Pikrinsäure war das Amino-oxindol ziemlich beständig, während die freie Base sich an der Luft nach kurzer Zeit tiefrot färbte. Nach Zusatz von etwa 75 ccm Aether und ca. 10 ccm Petroläther kristallisierte das Pikrat nach mehreren Stunden allmählich aus. Die Ausbeute betrug 0,8 g. Das Pikrat, das aus

1) M. 34, 1741 (1913).

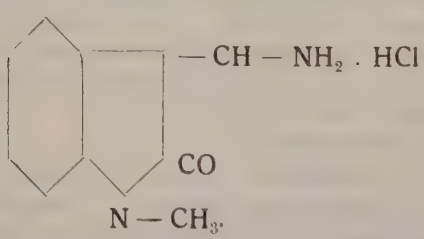
derben, gelben Prismen besteht, beginnt bei 150° sich schwarz zu färben, ohne zu schmelzen.

5,32 mg Substanz: 0,845 ccm N_2 (20°, 756 mm) C_{14} H_{11} O_8 N_5 Ber. N 18,6% Gef. N 18,4%.

Messung der Aktivität:

1) 10^{-4} Mol. Amino-oxindol-pikrat, 4,5 g Phenol, 0,5 g Phenylglyoxylsäure, $3 \cdot 10^{-4}$ phenylglyoxylsaures Kali. Temperatur 100,4°.
   Nach 5 Min.: 62,3 mg CO_2
   „ 10 „ : 70,9 „ „
2) $2 \cdot 10^{-5}$ Mol. Amino-oxindol-pikrat,
   $3 \cdot 10^{-4}$ Mol. Kaliumsalz. Temp. 100,4°.
   Nach 5 Min.: 34,0 mg CO_2
   „ 15 „ : 68,7 „ „
3) $5 \cdot 10^{-6}$ Mol. Amino-oxindol-pikrat,
   $3 \cdot 10^{-4}$ Mol. Kaliumsalz. Temp. 100,4°.
   Nach 15 Min.: 21,9 mg CO_2
   „ 30 „ : 24,9 „ „ , das sind
   113 Mol. CO_2 auf 1 Mol. Katalysator.

N-Methyl-amino-oxindol-chlorhydrat.



Darstellung des N-Methyl-isatins nach Kohn und Ostersetzer [1]).

10 g Isatin wurden mit 12,9 g Dimethylsulfat zusammengebracht und in 100 ccm Wasser suspendiert. Mit 10%iger Kalilauge geschüttelt, resultierte schließlich eine gelbe Lösung, aus der das Derivat mit verd. Schwefelsäure ausgefällt wurde. Man läßt einige Stunden in der Kälte stehen, um das Auskristallisieren des noch gelösten Methylisatins zu vervollständigen. Aus dem Rohprodukt wurde das Methylisatin mit siedendem Benzol ausgezogen und über das Baryumsalz schließlich rein erhalten.

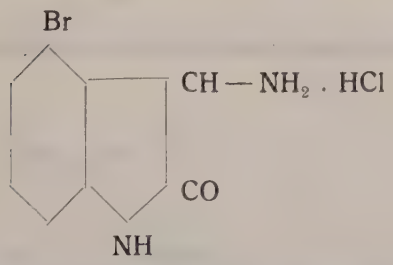
1) M. 37, 30 (1916).

Rote Nädelchen, Schmp. 134—135° (angegeben 132°). Ausbeute 7,4 g.

Die Oximierung geschah diesmal und in der Folge auch bei den übrigen Körpern nach einer Methode von W. Borsche und W. Sander [1]). 2,8 g N-Methyl-isatin wurden mit 1,5 g Hydroxylaminchlorhydrat und 3 g Na-acetat in 50 ccm Wasser auf dem Wasserbade erwärmt, bis die roten Kriställchen des Ausgangsmaterials völlig verschwunden waren. Aus Wasser umkristallisiert, Schmp. 194°. Ausbeute 2,3 g. Reduktion des Oxims. 0,5 g Oxim wurden in Eisessiglösung nach Zugeben von 2 ccm konz. Salzsäure und 1,1 g Zinnchlorür auf dem Wasserbade solange erwärmt, bis die gelbe Lösung des Oxims vollkommen verschwunden war. Aus der verdünnten Lösung wurde das Zinn mit Schwefelwasserstoff gefällt und das Filtrat im Vakuum unter Kohlendioxyd-Schutz eingeengt, bis das weiße Chlorhydrat ausgefallen war. Die Ausbeute war 0.25 g. Der Stoff beginnt bei ca. 80° sich allmählich rötlich zu färben. Bei 170—180° sintert die Substanz zusammen.

7,42 mg Substanz gaben 0,912 ccm N_2 (17,5° 151 mm)
$C_9 H_{11} ON_2 Cl$ Ber. N 14,10 Gef. N 14,3.
Messung der Aktivität:
0,5 g Phenylglyoxylsäure, 4,5 g Phenol,
0,25 g phenylglyoxylsaures Kali, $5 \cdot 10^{-6}$ g Katalysator.
Temp. 100,0°.
Nach 15 Min.: 21,4 mg CO_2
„ 30 „ : 27,2 „ „ .

5-Brom-amino-oxindolchlorhydrat.



5-Brom-isatin-oxim ließ sich darstellen, indem man nach Liebermann und Krauß [2]) vom Isatin ausging, dieses bromierte und dann oximierte; oder nach Baeyer und Knop [3]), indem man

1) B. 47, 2817, 2823 (1914).
2) B. 40, 2501 (1907).
3) A. 140, 35 (1866).

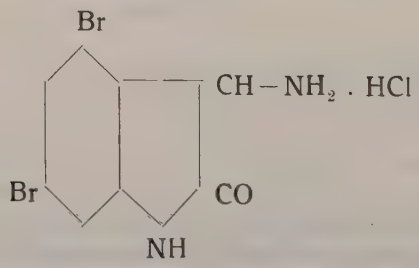
Isatinoxim bromierte. Nach beiden Methoden wurde das Oxim hergestellt. 8 g Isatin wurden in 800 ccm Wasser suspendiert, dann 10 g Brom zugegeben und auf dem Wasserbad erwärmt, bis die Farbe von rot nach gelb umgeschlagen war. Aus Alkohol umkristallisiert zeigten die gelben Kristalle einen Schmelzpunkt von 254—255°. Ausbeute 12 g.

2 g Monobrom-isatin, 1 g Hydroxylaminchlorhydrat und 2 g Na-acetat lieferten 1,8 g Oxim. Bei 240° zersetzt sich der Körper. Die Reduktion geschah nach der bereits angegebenen Methode. 0,5 g Substanz in 10 ccm Eisessig wurden mit 3 ccm konz. Salzsäure und 1 g Zinnchlorür auf dem Wasserbade erwärmt. Hierbei fiel ein Teil als Zinndoppelsalz aus. Dieses wurde abfiltriert, in 100 ccm Wasser gelöst, mit 2 ccm Salzsäure angesäuert und mit Schwefelwasserstoff behandelt. In das Filtrat wurde gleichfalls Schwefelwasserstoff eingeleitet. Die vom Zinnsulfidniederschlag befreiten Lösungen des Aminoderivates wurden dann im Vakuum unter Kohlensäure-Schutz abgedampft, mit etwas Aceton gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Ausbeute 0,2 g.

Bei ca. 80° beginnt der Körper sich allmählich violett zu färben. Er zeigt keinen Schmelzpunkt.

11,40 mg Substanz gaben 1,029 ccm N_2 (14°, 747 mm)
$C_8\ H_8\ ON_2\ BrCl$ Ber. N 10,62 Gef. N 10,55
Messung der Aktivität: $1 \cdot 10^{-5}$ Mol.
Br-Amino-oxindol-chlorhydrat, 0,5 g.
Phenylglyoxylsäure, 4,5 g Phenol, 0,25 g
phenylglyoxylsaures Kali. Temp. 70°.
Nach 15 Min.: 9,6 mg CO_2
„ 30 „ : 21,6 „ „

5-7-Dibrom-amino-oxindol-chlorhydrat.



Die Darstellung dieses Stoffes ging vom Dibromisatin aus, das nach Baeyer [1]) aus dem Monoderivat erhalten wurde.

1) Baeyer, B. 15, 2098 (1882).

6 g Monobromisatin wurden bei Wasserbadtemperatur in 300 ccm Eisessig gelöst und mit 8,5 g Brom (2 Br_2) 15—20 Stunden erhitzt. Das abgesaugte und getrocknete Produkt war schon ziemlich rein. Schmp. 247—248°. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol betrug die Ausbeute 6 g. Schmp. 250°.

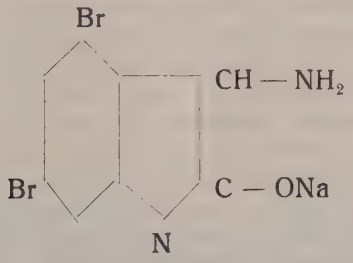
Oximierung. 4 g Dibrom-isatin mit 2 g Hydroxylaminchlorhydrat und 5 g Na-acetat in 400 ccm Wasser auf dem Wasserbade erwärmt. Ausbeute 3,9 g. Aus Eisessig umkristallisiert; beginnt bei ca. 255° zu verkohlen. Reduktion. 2 g Oxim in 40 ccm Eisessig mit 3 g Zinnchlorür und 8 ccm Salzsäure auf dem Wasserbade erwärmt. Hierbei fiel das Chlorhydrat sofort in großen, farblosen Nadeln aus.

7,57 mg Substanz gaben 0,510 ccm N_2 (17°, 733 mm)
12,40 mg Substanz gaben 0,921 ccm N_2 (18°, 753 mm)
$C_8 H_7 ON_2 Br_2 Cl$ Ber. N 8,17 Gef. N 7,99; 8,03

Bei dieser Gelegenheit wurde auch versucht, die freie Base zu isolieren. In einem Glassintertiegel, der mit einer Kapselölpumpe in Verbindung stand, wurde das Chlorhydrat unter Kohlendioxydschutz mit Alkalilauge zersetzt. An der Luft zersetzte sich jedoch die freie Base derartig rasch, daß der Analysenwert erheblich unter dem berechneten bleibt.

5,40 mg Substanz gaben 0,793 ccm N_2 (18°, 748 mm)
$C_8 H_6 ON_2 Br_2$ Ber. N 9,1 Gef. N 7,5.

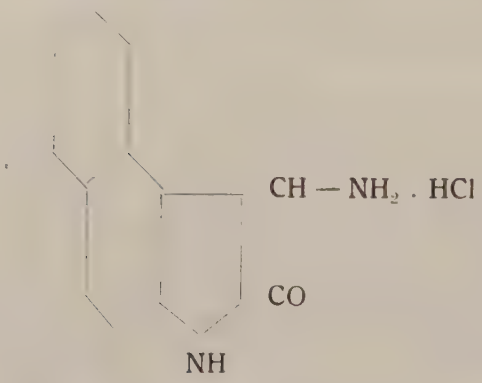
Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Substanz noch etwas feucht war oder Kristallwasser enthielt. Möglicherweise hatte sich auch das Na-Enolat gebildet:



Der Stoff wurde daraufhin nicht weiter untersucht.

Messung der Aktivität (der freien Base).
0,5 g Phenylglyoxylsäure, 4,5 g Phenol, 0,25 g phenylglyoxylsaures Kali, 1,5 mg Katalysator. Temp. 100,0°.
Nach 15 Min.: 21,4 mg CO_2
„ 30 „ : 27,2 „ „ .

4,5-Benzo-3-amino-oxindol-chlorhydrat.



Um diesen Körper zu erhalten, wurde in der Hauptsache nach einer Vorschrift von O. Hinsberg [1]) verfahren. Ausgangsmaterial bildete technisches β-Naphtylamin, das durch Destillation im Vakuum gereinigt wurde. Naphtoxindolsulfos. Kalium. 20 g β-Naphtylamin und 40 g Glyoxalnatriumbisulfit wurden in einer Mischung von 500 ccm Wasser und 500 ccm Alkohol 12 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Es hatte sich ein dicker, sandiger Niederschlag gebildet, der im wesentlichen aus dem Na-Salz der Naphtoxindolsulfosäure bestand. Durch Kochen mit Kalilauge ging dieser in Lösung; es hatte sich das in heißem Wasser ziemlich leichtlösliche Kaliumsalz gebildet. Aus der heißen wässerigen Lösung kristallisierte der Stoff nach dem Filtrieren über Tierkohle in schönen, weißen Blättchen. Ausbeute 38 g. Isonitroso-naphtoxindol. 5 g Kaliumsalz wurden in 500 ccm Wasser heiß gelöst und die Lösung auf 70° abgekühlt. Darauf wurde mit 50 ccm Eisessig und ebensoviel einer 10%igen Nitritlösung versetzt. Nach 12 stündigem Stehen hatte sich das Nitrosoderivat in roten Kriställchen abgeschieden, die nach dem Lösen in Kalilauge und Behandeln mit Tierkohle gelb wurden. Ausbeute 3,3 g . Schmp. 184—186°. β- Naphtisatin. 1 g Isonitroso-naphtoxindol wurde mit 30 ccm 50%iger Schwefelsäure 2—3 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt; das abgeschiedene Produkt in Alkali gelöst, mit Tierkohle behandelt, lieferte 0,6 g reines Naphtisatin. Die Oximierung geschah wie üblich, ebenso die Reduktion.

---

1) B. 21, 115, 117 (1888).
B. 31, 253 (1898).
B. 36, 1736 (1903).

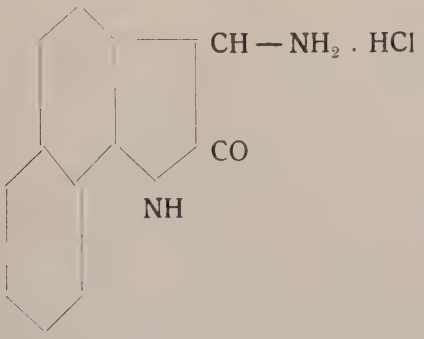
In der Literatur wird für den Isonitrosokörper der Schmelzpunkt bei 230° („unscharf") angegeben [1]). Andererseits wird das Oxim beschrieben, das bei 166° schmelzen soll [2]). Wir haben eine derartige Isomerie nicht finden können. Das durch Nitrosierung entstandene Produkt war nur stark verunreinigt und erwies sich nach dem Lösen in Alkali, Behandeln mit Tierkohle und Ausfällen mit verdünnter Säure als mit dem Oxim vom Schmp. 186° vollkommen identisch. 7,25 mg Substanz gaben 0,760 ccm N_2 (18°, 757 mm) $C_{12}H_{11}ON_2Cl$ Ber. N. 11,94 Gef. N 12,2
Messung der Aktivität:

1) 0,5 g Phenylglyoxylsäure, 4,5 g Phenol, 0,25 g phenylglyoxyls. Kali, 5.10—6 g Katalysator. Tem. 100,5°.

Nach 15 Min.: 2,3 mg CO_2
„ 30 „ : 3,6 „ „

2) Wie vorher. 5.10—5 g Katalysator. Temp. 100,4°.
Nach 15 Min.: 14,8 mg CO_2
„ 30 „ : 23,7 „ „

6,7-Benzo-3-amino-oxindol-chlorhydrat



Die Darstellung erfolgte nach der gleichen Methode wie beim 4,5-Derivat. Das Na-Salz der α-Naphtoxindolsulfosäure ist zum Unterschied vom β-Derivat in Wasser löslich. Die Methode wurde insofern abgeändert, als das Isonitrosoprodukt sofort reduziert wurde, ohne das Naphtisatin zu isolieren. Es ergab sich nämlich, daß das Isonitrosoderivat mit dem von uns hergestellten Oxim identisch war. Oximierung und Reduktion wie beim

1) O. Hinsberg, B. 31, 251 (1898).
2) H. Wichelhaus, B. 36, 1738 (1903).

β-Derivat beschrieben; sie verliefen im allgemeinen etwas glatter. 9,05 mg Substanz gaben 0,921 ccm N_2 (18°, 750 mm) $C_{12}H_{11}ON_2Cl$ Ber. N 11,94 Gef. N 11, 85. Messung der Aktivität:

1) 1.10—5 Mol. Katalysator, 0,5 g Phenylglyoxylsäure, 4.5 g Phenol, 0,25 g phenylglyoxyls. Kali. Temp. 70°.

Nach 15 Min.: 16 mg CO_2
„ 30 „ : 34 „ „
„ 1½ Std.: 58,6 „ „
„ 2½ „ : 65,6 „ „
„ 3½ „ : 69,6 „ „
„ 4½ „ : 71,8 „ „

2) Wie vorher. Temp. 100°.

Nach 15 Min.: 11,7 mg CO_2
„ 30 „ : 12,1 „ „ .

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Langenbeck, der mir das Thema dieser Arbeit gab, und mich bei ihrer Durchführung stets in liebenswürdiger Weise unterstützte, möchte ich meinen ergebensten Dank aussprechen.

Dem Direktor des Chemischen Instituts, Herrn Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. R. Schenck, danke ich gleichfalls für das mir stets entgegengebrachte Wohlwollen.

LEBENSLAUF.

Am 26. Februar 1904 wurde ich als Sohn des Bauunternehmers Hermann Jüttemann (gest. 1908) zu Gladbeck i. Westf. geboren. Nach vierjährigem Besuche der Elementarschule kam ich auf das Städtische Gymnasium zu Buer i. W., wo ich Ostern 1924 das Abiturientenexamen bestand.

Ich bezog darauf die Universität Münster i. W. und widmete mich nach anfänglichem Philologie-Studium dem Studium der Chemie. Hier bestand ich am 2. 11. 26 das erste, und am 18. 12. 29 das zweite Verbandsexamen. Mit einer einzigen Unterbrechung (Hamburg, S. S. 1927) studierte ich dauernd in Münster. Durch Krankheit verlor ich im ganzen vier Semester meiner Studienzeit.